

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-30083

(P2002-30083A)

(43) 公開日 平成14年1月29日 (2002.1.29)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
C 0 7 D 401/12		C 0 7 D 401/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4709		A 6 1 K 31/4709	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/10		A 6 1 P 9/10	
17/06		17/06	
27/02		27/02	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-217640 (P2000-217640)

(22) 出願日 平成12年7月18日 (2000.7.18)

(71) 出願人 000253503

麒麟麦酒株式会社

東京都中央区新川二丁目10番1号

(72) 発明者 中 島 達 雄

群馬県高崎市萩原町100-1 麒麟麦酒株式会社医薬開発研究所内

(72) 発明者 上正原 勝

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社医薬開発研究所内

(74) 代理人 100064285

弁理士 佐藤 一雄 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル オキシ] フェニル}-N'-プロピルウレアの二塩酸塩

(57) 【要約】

【課題】 より優れた抗腫瘍効果を有する化合物の提供。

【解決手段】 N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ} フェニル)-N'-プロピルウレアの二塩酸塩。本発明による化合物は医薬、特に腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療用医薬組成物として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレアの二塩酸塩。

【請求項2】 結晶性である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 粉末X線回折において下記の回折角(2θ)および相対強度を示す、請求項2に記載の化合物。

【表1】

2θ	相対強度(> 10%)
6.33	19
11.72	23
16.89	23
22.11	31
23.73	100
24.68	11
25.19	24
26.60	12
28.19	18

【請求項4】 請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる医薬組成物。

【請求項5】 腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、およびカボジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療に使用される、請求項4に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の背景】 発明の分野

本発明は、医薬品として有用なN-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレアの二塩酸塩に関する。

【0002】 関連技術

腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カボジ肉腫等の疾患治療の研究開発では、様々なアプローチによる多くの薬剤が臨床現場において使用されている。しかしながら、化学療法剤による治療では薬剤による副作用や患者の個体間差、等の問題が存在し、より優れた薬剤が望まれている。さらに、患者のクオリティ オブ ライフ(QOL)を考えた場合、薬剤の投与形態に多様性が求められている。

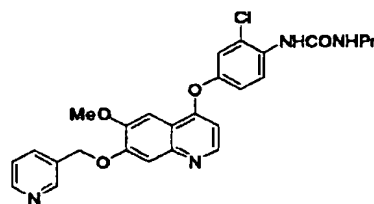
【0003】

【発明の概要】 本発明は、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カボジ肉腫等の疾患の治療に有効であり、さらに溶解性、経口投与による体内吸収性および抗腫瘍効果に優れた化合物を提供することをその目的とする。

【0004】 本発明者らは、式(I)のN-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレアが優れた抗腫瘍効果を有することを見出した。

【0005】

【化1】



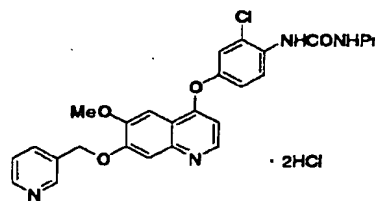
(I)

(上記式中、Meはメチル基を表し、Prはプロピル基を表す)

本発明者らは、式(II)で表される式(I)の化合物の二塩酸塩が非常に優れた溶解性を有すること、非常に優れた経口投与による吸収性を有すること、および経口投与による非常に優れた抗腫瘍効果を有することを見出した。

【0006】

【化2】



(II)

(上記式中、Meはメチル基を表し、Prはプロピル基を表す)

本発明による化合物は、上記式(II)で表されるN-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレアの二塩酸塩である。

【0007】 本発明による化合物は医薬、特に腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性

動脈硬化症、およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療用医薬組成物として有用である。

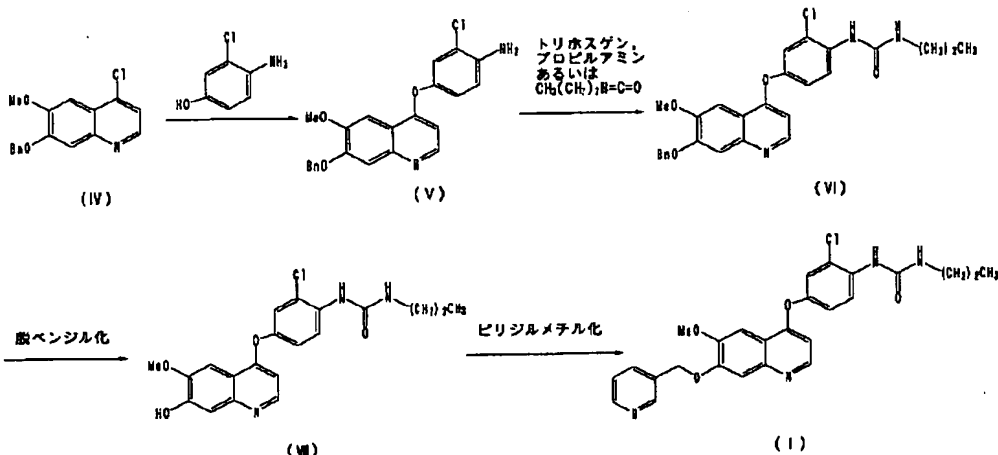
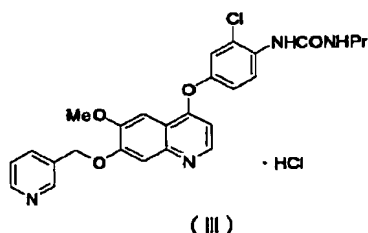
【0008】

【発明の具体的説明】化合物

式(I)で表されるN-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレアは式(III)で表される二塩酸塩以外に、式(III)で表される式(I)の化合物の一塩酸塩を形成することができる。

【0009】

【化3】



(上記式中、Bnはベンジル基を表し、Meはメチル基を表す)

適当な溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、t-ブチルアルコール)中、化合物(IV)に対し塩基(例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム)の存在下または塩基なしで、アミノフェノール誘導体を作用させることにより化合物(V)を得ることができる。あるいは化合物(IV)を適当な有機溶媒(例えばクロロホルム、クロロベンゼン、ブタノン)に溶解した溶液と、アミノフェノール誘導体と塩基(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム)の水溶液とを、相間移動触媒存在下または触媒なしで2相系反応させることにより化合物(V)を得ることができる。

【0013】次に、適当な溶媒(例えばクロロホルム、クロロベンゼン)中、化合物(V)に塩基(例えばトリエチルアミン、ピリジン)の存在下、トリホスゲンを作

(上記式中、Meはメチル基を表し、Prはプロピル基を表す)

式(III)の化合物は式(I)のフリー塩基および式(III)の一塩酸塩と比較して非常に優れた溶解性を有し(試験例1)、非常に優れた経口投与による吸収性を有し(試験例2)、および経口投与による非常に優れた抗腫瘍効果を有する(試験例3)。

【0010】本発明による化合物は結晶性であることができる。結晶性の本発明による化合物は保存時に品質が安定しており、更に製剤時に取り扱いやすい点で有利である。結晶性の本発明による化合物は実施例2において示されるような特徴ある回折ピークを有していた。

【0011】化合物の製造

本発明の化合物は、例えば、スキーム1およびスキーム2にしたがって製造できる。

【0012】(スキーム1)

【化4】

用させ、次いでプロピルアミンと反応させることにより化合物(VI)を得ることができる。あるいは適当な溶媒(例えばクロロホルム、N,N-ジメチルアセトアミド)中、化合物(V)に塩基(例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン)の存在下、プロピルイソシアネートを作用させることにより化合物(VI)を得ることができる。

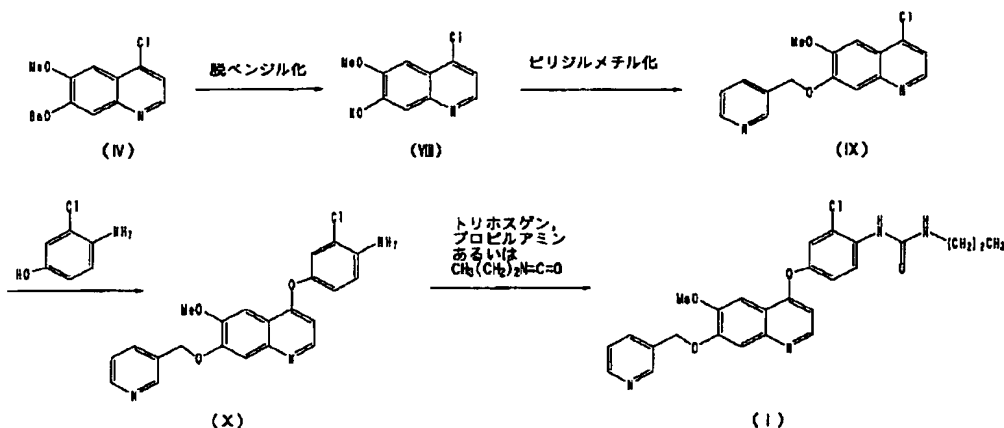
【0014】次に、化合物(VI)を常法により脱ベンジル化する。例えば適当な不活性溶媒中または溶媒無しで、メタンスルホン酸およびチオアニソールの存在下、またはいずれかの存在下、または非存在下、トリフルオロ酢酸を式(VI)の化合物に作用させることにより化合物(VII)が得られる。

【0015】次に、適当な溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド)中、化合物(VI)に対し塩基(例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム)の存在下または

塩基なしで、3-クロロメチルピリジンまたは3-プロモメチルピリジンを用いることにより (I) で表される化合物を得ることができる。

【0016】(スキーム2)

【化5】



(上記式中、Bnはベンジル基を表し、Meはメチル基を表す)

化合物 (IV) を常法により脱ベンジル化することができる。例えば適当な不活性溶媒中または溶媒無しで、メタンスルホン酸およびチオアニソールの存在下、またはいずれかの存在下、または非存在下、トリフルオロ酢酸を式 (IV) の化合物に作用させることにより化合物 (VIII) を得ることができる。

【0017】次に、適当な溶媒 (例えば N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド) 中、化合物 (VIII) に対し塩基 (例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム) の存在下または塩基なしで、3-クロロメチルピリジンまたは3-プロモメチルピリジンを用いることにより化合物 (IX) を得ることができる。

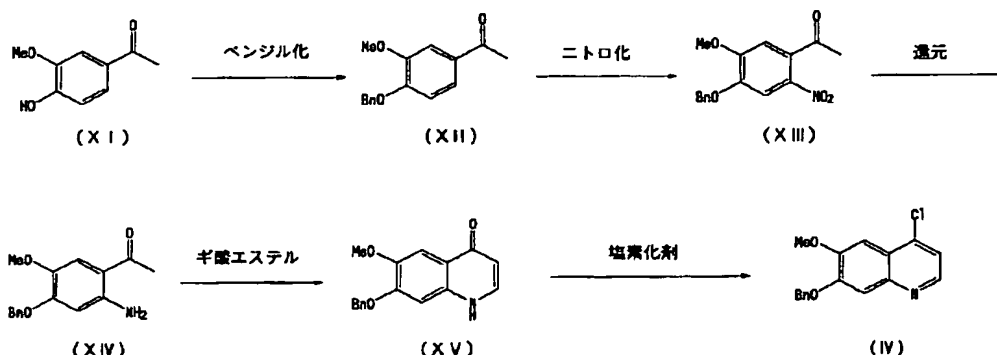
【0018】次に、適当な溶媒 (例えば N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、t-ブチルアルコール) 中、化合物 (IX) に対し塩基 (例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム) の存在下または塩基なしで、アミノフェノール誘導体を用

させることにより化合物 (X) を得ることができる。あるいは化合物 (IX) を適当な有機溶媒 (例えばクロロホルム、クロロベンゼン、ブタノン) に溶解した溶液と、アミノフェノール誘導体と塩基 (例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム) の水溶液とを、相間移動触媒存在下または触媒なしで2相系反応させることにより化合物 (X) を得ることができる。

【0019】次に、適当な溶媒 (例えばクロロホルム、クロロベンゼン) 中、化合物 (X) に塩基 (例えばトリエチルアミン、ピリジン) の存在下、トリホスゲンを用い、次いでプロピルアミンと反応させることにより式 (I) で表される化合物を得ることができる。あるいは適当な溶媒 (例えばクロロホルム、N,N-ジメチルアセトアミド) 中、化合物 (X) に塩基 (例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン) の存在下、プロピルイソシアネートを用いることにより式 (I) で表される化合物を得ることができる。

【0020】(スキーム3)

【化6】



(上記式中、Bnはベンジル基を表し、Meはメチル基を表す)

本発明による化合物の合成に必要な出発物質は常法によ

り製造できる。例えば化合物 (IV) は、Org. Synth. Col. Vol.3, 272 (1955)、Acta. Chim. Hung., 112, 241 (1983) または W098/47873 に記載されるような慣用手段

によって合成することができる。あるいは、スキーム3に示した方法、すなわち化合物(XI)を常法によりベンジル化した後、ニトロ化剤(例えば硝酸および酢酸)を作用させることにより化合物(XIII)とし、次いでニトロ基を常法により還元してアミノ基とした後、塩基の存在下、ギ酸エステルを作用させることにより化合物(XV)とし、さらに、塩素化剤を作用させることにより化合物(IV)を得ることができる。

【0021】スキーム1またはスキーム2により得られる式(I)で表される化合物は、常法により薬学上許容される酸付加塩とすることができる。例えば、適当な溶媒(例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、クロロホルム、含水アルコール)中、塩化水素または塩酸を作用させることにより式(II)で表される二塩酸塩あるいは式(III)で表される一塩酸塩が得られる。

【0022】式(II)で表される二塩酸塩あるいは式(III)で表される一塩酸塩は、常法に従う再結晶化処理または懸濁攪拌処理により精製できる。また、式(III)で表される一塩酸塩は式(II)で表される二塩酸塩を再結晶化処理または懸濁攪拌処理することにより得られる。

【0023】化合物の用途／医薬組成物

本発明によれば、本発明による化合物を含む医薬組成物が提供される。本発明による医薬組成物は腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カボジ肉腫等の疾患、並びに固形癌の転移の治療に用いることができる。

【0024】本発明による化合物は、また、インビトロにおいてVEGF (Vascular endothelial growth factor) で刺激したときにおこるKDR (Kinase insert domain containing receptor) のリン酸化を阻害する(試験例4参照)。KDRはVEGFの受容体でありチロシンキナーゼ活性を有することが知られており、VEGF/KDRシグナル伝達経路は新生血管形成、および血管発生の過程において血管内皮細胞の増殖、分化に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている(Ferrara, N. and Henzel, W.J., Biochem. Biophys. Res. Commun. 161, 851-858(1989); Terman, B.I., et al., Oncogene, 6, 1677-1683(1991); Millauer, B., et al., Nature, 367, 576-579(1994); Merenmies, J. et al., Cell Growth & Differ., 8, 3-10(1997); Ferrara, N. and Davis-Smyth, T., Endocr. Rev., 18, 4-25(1997))。従って、本発明による化合物は血管新生抑制作用を有する。

【0025】病態部位における血管新生は、主として、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カボジ肉腫のような疾患、並びに

固形癌の転移と深く結びついている(Forkman, J. Nature Med. 1: 27-31(1995); Bicknell, R., Harris, A. L. Curr. Opin. Oncol. 8: 60-65(1996))。従って、本発明による化合物は、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カボジ肉腫のような疾患、並びに固形癌の転移の治療に用いることができる。

【0026】本発明によれば、また、本発明による化合物を、薬学上許容される担体と共に乳剤に投与することを含んでなる、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カボジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療法が提供される。

【0027】本発明による化合物は、経口および非経口(例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与)のいずれかの投与方法で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することが出来る。従って、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤形に処方される。

【0028】具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、座剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

【0029】これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

【0030】賦形剤としては、例えば乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては例えばデンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアガム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

【0031】また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加して製造することができる。

【0032】本発明による医薬組成物中、本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5~50重量%、好ましくは、1~20重量%である。

【0033】投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば0.1~100mg/kg、好ましくは1~50mg/kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

【0034】本発明による化合物は他の医薬と組み合わせて投与することができる。投与は、同時に、あるいは

経時的にすることができる。例えば、対象疾患が悪性腫瘍の場合、本発明による化合物により腫瘍を退縮させ、次いで、抗ガン剤を投与することにより腫瘍を効果的に消滅させることができる。抗ガン剤の種類や投与間隔等はガンの種類や患者の状態等に依存して決定できる。悪性腫瘍以外の疾患も同様に治療できる。

【0035】本発明によれば、更にまた、本発明による化合物を疾患の原因となる組織（例えば、腫瘍組織、網膜症組織、関節リウマチ組織）に接触させる方法が提供される。本発明による化合物と疾患の原因となる組織との接触は、例えば、全身投与（静脈内投与、経口投与等）、局所投与（経皮投与、関節内投与等）、キャリアーを用いる薬物ターゲティング（リボソーム、リビッドマイクロスフェア、高分子化医薬等）により実施できる。

【0036】

【実施例】以下本発明を下記例により説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0037】実施例1

(1) 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-メトキシキノリン

アセトバニロン（150g、0.90mol）をDMF（1リットル）に加えて、室温にて攪拌溶解した。0℃に冷却後、無水 K_2CO_3 （203g、1.47mol）を加え、次いで臭化ベンジル（118ml、0.99mol）を滴下した。室温として10分攪拌後、60℃まで加温して2時間攪拌した。反応液をセライト H_2O 過し、無機塩を除いた。 $CHCl_3$ （500ml）でセライト上残渣を洗浄した。 H_2O 液+洗液を減圧濃縮（80～90℃）し、 $CHCl_3$ （1リットル）で濃縮残渣を溶解した後、水（500ml）で分液洗浄した。無水 $MgSO_4$ で乾燥後、 H_2O 過し、 H_2O 液を減圧濃縮して4'-ベンジルオキシ-3'-メトキシアセトフェノン（232g）を得た。

【0038】得られた4'-ベンジルオキシ-3'-メトキシアセトフェノン（232g）を酢酸（700ml）に加えて、室温にて攪拌溶解した。0℃に冷却後、発煙硝酸（ $d = 1.5$ ）（92ml、2.19mol）を滴下した。室温として2時間攪拌した。反応液に水（1.5リットル）を加えて懸濁攪拌（10分）した後、 H_2O 過した。次いで水（500ml）でケーキを洗浄した。さらにケーキを水（1.5リットル）に懸濁攪拌（10分）した後、 H_2O 過した。ケーキを15%塩化アンモニウム水溶液（1リットル）に懸濁攪拌（10分）した後、 H_2O 過する処理を2回繰り返した。ウェット状態の4'-ベンジルオキシ-5'-メトキシ-2'-ニトロアセトフェノン（302g）を得た。

【0039】得られたウェット状態の4'-ベンジルオキシ-5'-メトキシ-2'-ニトロアセトフェノン（302g）にエタノール（5.4リットル）、水（5

40ml）を加えて、90℃にて還流攪拌して溶解した。塩化アンモニウム（128g、2.40mol）、次いで亜鉛粉末（588g、9.0mol）を添加した。2時間還流攪拌した。反応液を熱時セライト H_2O 過し。メタノール/クロロホルム（1/1）混液（2リットル）でセライト上残渣を洗い込んだ。 H_2O 液+洗液を減圧濃縮した残渣に0.5N $NaOH$ 水溶液（3リットル）を加え、懸濁攪拌（30分）した。 H_2O 過後、水（1リットル）で洗い込んだ。ケーキを水（3リットル）に懸濁攪拌（30分）した後、 H_2O 過して水（2リットル）で洗い込んだ。ケーキを減圧乾燥（80℃）して2'-アミノ-4'-ベンジルオキシ-5'-メトキシアセトフェノン（225g）を得た。

^1H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.15-7.62 (m, 7H), 6.12 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)

【0040】得られた2'-アミノ-4'-ベンジルオキシ-5'-メトキシアセトフェノン（225g）をTHF（2.2リットル）を加えて、0℃にて攪拌溶解した。 $NaOMe$ （224g、4.15mol）を加え、室温として30分攪拌した。再度、0℃としエチルホルメート（334ml、4.15mol）を滴下した後、室温として2時間攪拌した。反応液に水（1.2リットル）を加え、30分程度攪拌後、減圧濃縮によりTHFを留去した。0℃に冷却後、pHを確認しつつ、6N HCl 水溶液（520ml）を滴下して中和した。析出物を H_2O 過して水（1リットル）で洗浄した。ウェットケーキを $CHCl_3$ （1.75リットル）に加え、還流攪拌（10分）した。放冷後、30分程度水冷してから H_2O 過した。ケーキを $CHCl_3$ （500ml）に懸濁攪拌（5分）し、 H_2O 過後、再度 $CHCl_3$ （500ml）に懸濁攪拌（5分）した。 H_2O 過したケーキを $CHCl_3$ （500ml）で洗浄し、減圧乾燥（60℃）して7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-キノリノン（142g）を得た。

^1H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 11.50-11.75 (br, 1H), 7.78 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.28-7.51 (m, 6H), 7.09 (s, 1H), 5.97 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)

【0041】得られた7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-キノリノン（142g、0.50mol）をN,N-ジイソプロピルエチルアミン（700ml）に懸濁し、110℃として還流攪拌した。 $POCl_3$ （117ml、1.26mol）を滴下し、2時間攪拌した。反応液を放冷後、 $CHCl_3$ （1.2リットル）を加え、0℃に冷却した。飽和重曹水（1リットル）を少しずつ加えて中和した。水

(1.2リットル)を加えて分液後、水層を CHCl_3 (500ml、200ml)で順次抽出した。 CHCl_3 層を合せて、 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮した。濃縮残渣に酢酸エチル(2リットル)を加え、還流撹拌(1時間)した。熱時 H_2O 過後、残渣を酢酸エチル(500ml)で洗い込み、 H_2O 液+洗液に酢酸エチル(2リットル)を加えて撹拌しつつ、シリカゲル(2.8kg)(WAKO-gel C-200)を少しずつ加えた。30分スラリーを撹拌後、 H_2O 過した。シリカゲルを酢酸エチル(3リットル)で洗う処理を4回繰り返した。すべての H_2O 液を減圧濃縮した残渣を減圧乾燥(室温)して表題の化合物(111g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.56 (d, $J=4.9$, 1H), 7.30-7.55 (m, 8H), 5.32 (s, 2H), 4.06 (s, 3H)

【0042】(2) 4-[(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-クロロアニリン

CaH_2 で乾燥後に H_2O 過したDMSO(720ml)に60% NaH(35.1g、0.88mol)を加え、室温で1時間撹拌後、60℃まで加温して30分撹拌した。これに塩酸4-アミノ-3-クロロフェノール(78.8g、0.44mol)を徐々に加え、1時間60℃で撹拌した。次いで、7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-メトキシキノリン(80.4g、0.27mol)を加え、110~120℃として一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮した濃縮残渣に CHCl_3 (3リットル)を加え、飽和重曹水(1.6リットル)で分液した。 CHCl_3 層を水(1リットル)で3回洗浄した。水層を合せて、 CHCl_3 (0.8リットル)で2回抽出した。 CHCl_3 層を合せ、無水 MgSO_4 で乾燥した。 H_2O 過して MgSO_4 を除去後、 H_2O 液を減圧濃縮し、濃縮残渣にEtOH(684ml)を加え、還流撹拌(30分)した。室温に戻した後、5℃に冷却して2~3時間撹拌した。析出物を H_2O 過し、冷EtOH(85ml)で洗浄した。ケーキを一晩減圧乾燥(50℃)して表題の化合物(82 g、収率=75.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.45 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29-7.42 (m, 3H), 7.14 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=2.4$ Hz, 8.1Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.05 (s, 3H)

【0043】(3) N-(2-クロロ-4-{[7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キノリル] オキシ})

フェニル)-N'-プロピルウレア

4-[(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-クロロアニリン(81g、0.2mol)を CHCl_3 (1.6リットル)、トリエチルアミン(140ml)に加え室温にて撹拌溶解した。ビス(トリクロロメチル)カーボネート(59g、0.2mol)を加え、室温で1時間撹拌した。プロピルアミン(49ml、0.6mol)を滴下し、1時間撹拌した。反応液を飽和重曹水(1.6リットル)で分液洗浄した。 CHCl_3 層を飽和食塩水(800ml)で分液洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した。 H_2O 過後、 H_2O 液を減圧濃縮し、濃縮残渣にジエチルエーテル(1リットル)を加え、懸濁撹拌(1時間)、次いで5℃として2~3時間撹拌した。 H_2O 過し、ジエチルエーテル(300ml)で洗い込んだ。40℃で減圧乾燥して表題の化合物(96g、収率=98.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 8.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.33-7.53 (m, 9H), 7.19 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0Hz, 1H), 6.51 (d, $J=5.37$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.31 (bs, 2H), 1.45 (dd, $J=7.1$ Hz, 14.4Hz, 2H), 0.89 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)

【0044】(4) N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル] オキシ})フェニル)-N'-プロピルウレア
N-(2-クロロ-4-{[7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キノリル] オキシ})フェニル)-N'-プロピルウレア(96g、0.2mol)をトリフルオロ酢酸(670ml、9.0mol)、チオアニソール(187ml、1.6mol)、メタンスルホン酸(16.3ml、0.25mol)の混合物に加えて、90℃で2時間還流撹拌した。反応液を室温まで冷却後、氷冷し、5N NaOH水溶液(1.8リットル)を徐々に加えて中和した。 H_2O 過後、水(1リットル)で洗い込み、さらにケーキを水(1リットル)に加えて懸濁撹拌した。 H_2O 過後、ケーキをジエチルエーテル(1リットル)に加えて懸濁撹拌し、次いでヘキサン(250ml)を加えて、5℃で懸濁撹拌(4時間)した。 H_2O 過後、ジエチルエーテル/ヘキサン(4/1)(500ml)で洗い込み、ケーキを減圧乾燥(50℃)してN-(2-クロロ-4-{[7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル] オキシ})フェニル)-N'-プロピルウレア(89g)を得た。

【0045】得られたN-(2-クロロ-4-{[7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル] オキシ})フェニル)-N'-プロピルウレア(89g)をDMF(1.8リットル)に撹拌溶解した。 K_2CO_3 (11

1g、0.80 mol)、3-(クロロメチル)-ピリジン・HCl (42.4g、0.26mol)を加え、70℃にて3時間撹拌した。さらに3-(クロロメチル)-ピリジン・HCl (10.6g、0.06mol)を加え、70℃にて1時間撹拌した。反応液を放冷後、水(1.6リットル)を加え、5℃にて4時間撹拌した。濾過後、水(500ml)で洗い込んだ。ケーキを水(1.6リットル)で懸濁撹拌(30分)後、濾過し、水(1.6リットル)で洗い込んだ。ケーキを一晩減圧乾燥(50℃)して表題の化合物(51g、収率51.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.75 (s, 1H), 8.58 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (dd, $J=4.9\text{Hz}$, 7.8Hz, 1H), 7.19 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.47 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 5.30 (s, 3H), 4.82-4.90 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.25 (dd, $J=7.3\text{Hz}$, 12.9Hz, 2H), 1.54-1.65 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 493 ($M^+ + 1$)

【0046】(5) $N-(2\text{-クロロ-4-}\{[6\text{-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ\}フェニル)-N'-\text{プロピルウレアの二塩酸塩}$

$N-(2\text{-クロロ-4-}\{[6\text{-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ\}フェニル)-N'-\text{プロピルウレア}$ (11.6g)をメタノー

ル(232ml)に懸濁させ、10% HCl-MeOH (47ml)を滴下すると原料は完全に溶解した。その後室温にて30分撹拌し、さらに5℃にて一晩撹拌した。析出物を濾過後、真空乾燥して表題の化合物(11.63g、収率87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz): δ 9.19 (s, 1H), 8.99-9.02 (m, 2H), 8.65 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.54 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=2.7$, 9.3Hz, 1H), 7.43 (bs, 1H), 7.13 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.25 (bs, 2H), 1.64 (dd, $J=7.3$, 14.6Hz, 2H), 1.07 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

【0047】実施例2: $N-(2\text{-クロロ-4-}\{[6\text{-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ\}フェニル)-N'-\text{プロピルウレアの二塩酸塩の粉末X線回折図}$

粉末X線回折装置(理学電気(株)製 X線回折RINT DMAX-2000)を使用してCu-K α 放射線(40kV、40mA、 $\lambda=1.541\text{\AA}$)にて測定(スキャンスピード: 5°/分、走査範囲: 5.000°~40.000°、フィルター: K β フィルタ)した。

表1は実施例1で得られた $N-(2\text{-クロロ-4-}\{[6\text{-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ\}フェニル)-N'-\text{プロピルウレア二塩酸塩}$ における>10%の相対強度を有するピークのピーク位置及び相対強度(%)を示す。

【0048】

【表1】

2 θ	相対強度(> 10%)
6.33	19
11.72	23
16.89	23
22.11	31
23.73	100
24.68	11
25.19	24
26.60	12
28.19	18

【0049】参考例1: $N-(2\text{-クロロ-4-}\{[6\text{-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ\}フェニル)-N'-\text{プロピルウレアの一塩酸塩}$

塩酸塩

実施例1の $N-(2\text{-クロロ-4-}\{[6\text{-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ\}フェニル)-N'-\text{プロピルウレア}$ の二塩酸塩をメタノー

シ) フェニル) -N'-プロピルウレアの二塩酸塩 (6.5 g) をエタノール/水=5/2 混合液 (32.5 ml) に加え、100℃湯浴中で完全に溶解させた。室温になるまで放冷した後、5℃にて一晚攪拌した。析出物を濾過後、真空乾燥して表題の化合物 (4.06 g、収率67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.79 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 8.69 (d, $J=4.1\text{ Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=4.9, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J=2.7, 9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.07 (dd, $J=6.6, 12.4\text{ Hz}$, 2H), 1.46 (dd, $J=7.1, 14.4\text{ Hz}$, 2H), 0.90 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)

【0050】参考例2: 6-メトキシ-7-(3-ビリジル) メトキシ-4-クロロキノリン

実施例1 (1) で得られた7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-メトキシキノリン (120.2 g、0.4 mmol) をトリフルオロ酢酸 (600 ml、8.1 mmol)、チオアニソール (180 ml、1.54 mmol)、メタンスルホン酸 (30 ml、0.46 mmol) の混合物に加えて、90℃で2時間還流攪拌した。反応液を室温まで放冷後、氷冷し、20% NaOH 水溶液を加えて中和 ($\text{pH} \geq 7$) した。ヘキサン (600 ml) を加えて、室温で10分攪拌後、濾過した。ヘキサン/水 (1/1) 混液 (1.2 リットル) で洗い込み (×2 回)、ケーキを一晚減圧乾燥 (50℃) して4-クロロ-7-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン (80.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.37 (br, 1H), 8.54 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.98 (s, 3H)

【0051】4-クロロ-7-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン (15.3 g、66.7 mmol) を DMF (230 ml) に溶解し A 液とした。3-(クロロメチル)-ビリジン \cdot HCl (21.9 g、0.133 mmol) を DMF (230 ml) で溶解し B 液とした。0℃にて A 液と B 液を混合し、NaH (油中60%、10.7 g、267.5 mmol) を加え、室温にて30分攪拌した。次いで70℃として1時間攪拌した。反応液を放冷後、0℃にて水 (400 ml) を加えて攪拌した。酢酸エチル (500 ml) で3回抽出し、酢酸エチ

ル層を合せて、水 (500 ml) で分液洗浄した。無水 MgSO_4 で乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣にクロロベンゼン (50 ml) を加え、加熱還流して溶解後、放冷攪拌した。5℃として4時間攪拌後、濾過した。冷クロロベンゼン (50 ml) で洗い込み、ケーキを一晚減圧乾燥 (50℃) して表題の化合物 (12.7 g、収率=63.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.77 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 8.60 (dd, $J=1.7\text{ Hz}, 4.9\text{ Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (dd, $J=0.5\text{ Hz}, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.05 (s, 3H)

【0052】参考例3: N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ビリジル) メトキシ]-4-キノリル} オキシ) フェニル) -N'-プロピルウレア
CaH₂ で乾燥後に濾過した DMSO (440 ml) に NaH (油中60%、23.4 g、0.59 mmol) を加え、60℃として30分攪拌した。室温とし、塩酸4-アミノ-3-クロロフェノール (52.7 g、0.29 mmol) を徐々に加え、室温として攪拌した。次いで参考例2で得られた4-クロロ-6-メトキシ-7-(3-ビリジル) メトキシキノリン (44.0 g、0.15 mmol) を加え、110~120℃として一晚攪拌した。反応液を減圧濃縮 (110~120℃) して得られた濃縮残渣に CHCl_3 (500 ml) を加え、加熱還流 (30分) した。熱時濾過した濾液を飽和重曹水 (300 ml) と分液した。 CHCl_3 層を水 (300 ml) で分液洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮した。濃縮残渣を一晚減圧乾燥して2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ビリジル) メトキシ]-4-キノリル} オキシ) アニリン (65.6 g) を得た。

【0053】得られた2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ビリジル) メトキシ]-4-キノリル} オキシ) アニリン (16.3 g) を CHCl_3 (325 ml)、トリエチルアミン (28 ml、200 mmol) を加え室温にて攪拌溶解した。ビス(トリクロロメチル) カーボネート (11.8 g、40 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。プロピルアミン (9.9 ml、120 mmol) を滴下し、1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水 (300 ml) で分液洗浄した。 CHCl_3 層を飽和食塩水 (300 ml) で分液洗浄後、無水 MgSO_4 で乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮した。濃縮残渣に CH_3CN (100 ml) を加え、加熱還流して溶解した。次いで5℃として一晚攪拌した。濾過し、冷 CH_3CN (25 ml) で2回洗いこんだ。50℃で減圧乾燥して表題の化合物 (9.4 g、収率=5

1.3%)を得た。

【0054】試験例1: N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレアの二塩酸塩の溶解度

実施例1で得られたN-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレアの二塩酸塩(以下単に「二塩酸塩」という)、参考例1で得られたN-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレアの一塩酸塩(以下単に「一塩酸塩」という)、および実施例1(4)で得られたN-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレア(以下「フリー塩基」という)の水に対する溶解度をHPLCを用いて定量することにより測定した。

【0055】測定は下記の通りであった。試験試料(50mg)と水(日本薬局方 注射用水、5ml)を15ml容量遠心チューブに入れ、それをローテーターに取

りつけて室温にて1.5時間回転させた。チューブから採取した液を0.20μmディスクフィルターにて濾過した。濾液から100μL採取し、移動相にて希釈して測定サンプルとした。

【0056】HPLCの測定条件は以下の通りであった。

【0057】移動相: 10mMリン酸緩衝液(pH=6.0)/CH₃CN=550/450

カラム: YMC-Pack ODS-A A-312 (φ6.0mm×150mm)

カラム温度: 40℃

検出波長: 240nm

流速: 1.0ml/分

同じシステムにてフリー塩基により作成した検量線法を用いて、各サンプルのHPLC検出面積によりフリー塩基換算溶解度を算出した。結果を表2に示す。二塩酸塩の水に対する溶解度は、他の2化合物(一塩酸塩、フリー塩基)と比べて高い値を示した。

【0058】

【表2】

表2

化合物	フリー塩基換算溶解度 (mg/mL)
二塩酸塩	4.36
一塩酸塩	0.29
フリー塩基	0.01

【0059】試験例2: ラット経口投与時の血清中薬物濃度推移

N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレア(フリー塩基)とその一塩酸塩、および二塩酸塩を雄性Sprague-Dawley系ラットに単回経口投与(10、50、100mg/kg、ただし一塩酸塩は50、100mg/kg)で血清中薬物濃度測定した。

投与方法: 投与経路は単回経口投与とした。投与はディスポーザブルシリンジ、ゾンデを用いて強制経口投与した。媒体は0.5% CMC-Na(カルボキシメチルセルロースナトリウム塩)を使用し、懸濁液を調製した。

【0060】血清中濃度推移: ラットに0.5% CMC-Na懸濁液を経口投与し、所定時間経過後に尾静脈より採血した。血清分離後、以下に示す方法により血清中薬物濃度を測定した。

【0061】血清中濃度測定法: ラット血清からの薬物の抽出方法は液々抽出により行い、HPLCにより測定した。

【0062】データの解析: 各用量の各時点での血清中濃度値を求めた。結果は図1、図2、および図3に示さ

れる通りであった。二塩酸塩の血清中薬物濃度は用量依存的な増加を示すが、他の化合物(一塩酸塩、フリー塩基)では用量依存的な増加を示さなかった。

【0063】試験例3: ラット経口投与時の抗腫瘍効果の測定

N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレア(フリー塩基)とその一塩酸塩、および二塩酸塩のヌードマウス皮下移植ヒト肺癌に対する抗腫瘍効果を調べた結果、二塩酸塩は他の化合物(一塩酸塩、フリー塩基)と比較して強い抗腫瘍効果を示した。

【0064】ヒト肺癌株LC-6をヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍平均腫瘍体積が100-300 mm³前後に達した時点で、各群の腫瘍体積の平均が均一になるように1群4匹ずつに群分けし、33mg/kgのフリー塩基、一塩酸塩、もしくは二塩酸塩を1日3回、9日間(フリー塩基)もしくは14日間(一塩酸塩、二塩酸塩)連日経口投与した。投与期間中および投与終了後1-3週間程度定期的に腫瘍体積を測定し、開始時の腫瘍体積に対する相対腫瘍体積を計算した。さらに下記の計算方法に従い、各測定日ごとに腫瘍増殖抑制率(TGIR)を算出した。

【0065】 $TGIR(\%) = (1 - \text{化合物投与群の平均相対腫瘍体積} / \text{化合物非投与群の平均相対腫瘍体積}) \times 100$

各化合物の各用量における最大のTGIR値とその値が得られた日(投与開始日を1日目としたときの相対、日)、さらに化合物投与群の平均相対腫瘍体積が1より

小さくなった場合すなわち化合物投与により腫瘍体積が縮小した場合にその最小値(平均最小相対腫瘍体積)と相対日を表3に示す。

【0066】

【表3】

表3

1回投与用 量(mg/kg) x回数/day	フリー塩基				一塩酸塩				二塩酸塩			
	TGI R (%)	日	最小 腫瘍 体積	日	TGI R (%)	日	最小 腫瘍 体積	日	TGI R (%)	日	最小 腫瘍 体積	日
33x3	69	10	0.87	10	62	15	0.88	13	92	15	0.19	15

【0067】試験例4: ELISA法を用いるKDRリン酸化阻害活性の測定

ヒトKDRをトランスフェクションしたNIH3T3細胞(Sawano A et al., Cell Growth & Differentiation, 7, 213-221(1996), "Flt-1 but not KDR/Flk-1 tyrosine kinase is a receptor for placenta growth factor, which is related to vascular endothelial growth factor")を5%炭酸ガスインキュベータ内において10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地(GIBCO BRL社より購入)で50~70%コンフルエントとなるまで培養した。収獲した細胞を同培地でコラーゲンタイプ1コート96ウェル平底プレートに 1.5×10^4 個/wellとなるように播種し37℃で1晩培養した。0.1%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地に交換し、ジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質を各ウェルに添加して37℃で更に1時間培養した。ヒト組換え型血管内皮増殖因子(以下、VEGFと略す)を最終濃度が100 ng/mlとなるように添加し、37℃で2分間細胞を刺激した。培地を除去し細胞をリン酸緩衝生理食塩水(pH7.4)で洗浄後、可溶性緩衝液(20mM HEPES(pH7.4)、150mM NaCl、0.2% Triton X-100、10%グリセロール、5mM オルトバナジウム酸ナトリウム、5mM エチレンジアミン4酢酸2ナトリウム、2mM $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$)を50 μ l添加し、4℃で2時間振蕩して細胞抽出液を調製した。

【0068】ELISA用マイクロプレート(Maxisorp; NUNC社より購入)に5 μ g/mlの抗phospho-tyrosine抗体(PY20; Transduction Laboratories社より購入)を含むリン酸緩衝生理食塩水(pH7.4)を50 μ l加えて、4℃で1晩静置し固相化を行った。プレートを洗浄した後、ブロッキング液を300 μ l添加し室温で2時間静置してブロッキングを行った。洗浄後、上記の細胞抽出液を全量移し4℃で1晩静置した。洗浄後、抗KDR抗体(サンタクルーズ社より購入)を室温1時間反応させ、さらに洗浄後、ペルオキシダーゼ標識した抗ウサギIgG抗体(アマシャム社より購入)を室温1時間反応させた。洗浄後、ペルオキシダーゼ用発色基質(住友ベークライト社より購入)を添加して反応を開始した。適当な発色が得られた後、反応停止液を添加し反応を止めてマイクロプレートリーダーにより450 nmの吸光度を測定した。薬物を添加せずVEGFを添加した場合の吸光度を100%のKDRリン酸化活性、薬物及びVEGFを添加していない場合の吸光度を0%のKDRリン酸化活性として各ウェルのKDRリン酸化活性を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるKDRのリン酸化に対する阻害率を求め、被験物質のKDRリン酸化50%阻害濃度(IC₅₀)を算出した。

【0069】フリー塩基のKDRリン酸化50%阻害濃度(IC₅₀)は2.6 nMであった。

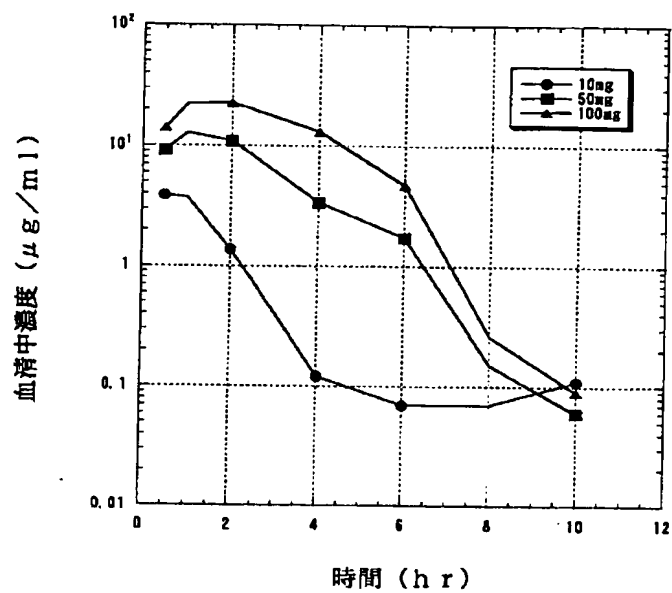
【図面の簡単な説明】

【図1】二塩酸塩を経口投与した時の各用量での血清中薬物濃度推移を示した図である。

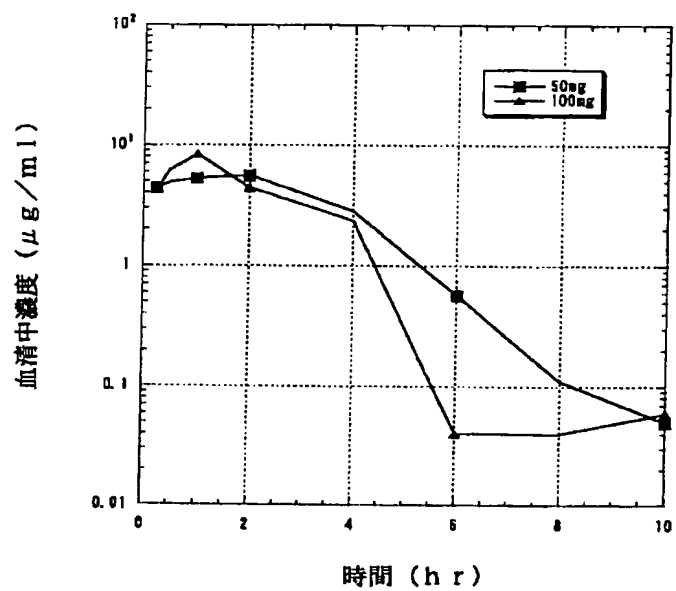
【図2】一塩酸塩を経口投与した時の各用量での血清中薬物濃度推移を示した図である。

【図3】フリー塩基を経口投与した時の各用量での血清中薬物濃度推移を示した図である。

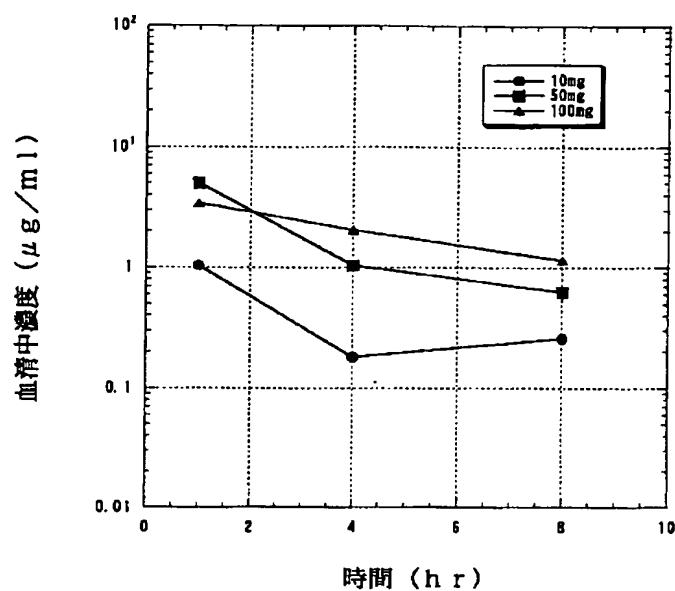
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 P 29/00
35/00
35/04

識別記号
1 0 1

F I

A 6 1 P 29/00
35/00
35/04

テームド' (参考)

1 0 1

(72)発明者 松 永 直 樹

群馬県高崎市萩原町100-1 麒麟麦酒株
式会社医薬開発研究所内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC14 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 GA07
GA08 GA15 MA01 MA04 NA14
ZA33 ZA45 ZA89 ZB15 ZB26
ZC35